

SPECIFIČNOSTI POREMEĆAJA ACIDOBAZNE RAVNOTEŽE KOD DECE

SPECIFICITIES OF ACID-BASE BALANCE DISORDERS IN CHILDREN

Nenad Mladenović¹, Hristina Ugrinović^{2*}

* Oba autora su prvi autori.

¹ Opšta bolnica Čuprija, Čuprija, Srbija

² Klinika za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Hristina Ugrinović

Klinika za kardiohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Koste Todorovića 8, Beograd, Srbija

hristina.ugrinovic@yahoo.com

Sažetak

Ravnoteža između produkcije i eliminacije kiselina i baza je od suštinskog značaja za homeostazu organizma. Poremećaji ove ravnoteže (metabolička i respiratorna acidoza i alkalozia i mešoviti poremećaji) su sekundarni, nastali na bazi drugih oboljenja i povreda, pa je i njihovo lečenje, pre svega etiološko. U dijagnostici acidobaznog disbalansa ključnu ulogu imaju gasne analize arterijske krvi koje su ujedno i vodič u terapiji, ali ne treba zanemariti ni anamnezu, fizikalni pregled i druge dijagnostičke metode. Iako su osnovni elementi dijagnostike i lečenja acidobaznih poremećaja, kao i etiologija i patogeneza veoma slični kod dece i odraslih, ipak postoje i brojne specifičnosti vezane za dečji uzrast, koje su navedene u ovom radu.

Ključne reči: acidobazna ravnoteža, poremećaji, deca

Uvod

Za homeostazu organizma je neophodno postojanje ravnoteže između produkcije i eliminacije kiselina i baza. Poremećaji ove ravnoteže su sekundarni, posledica i/ili manifestacija nekog oboljenja ili povrede, a ne bolest sama po sebi. Oni mogu biti respiratorni, metabolički i mešoviti, zavisno od uzroka koji je do njih doveo¹. Zbog toga je, prilikom tumačenja gasnih analiza arterijske krvi, koje su najvažniji element dijagnoze i vodič u lečenju ovih poremećaja,

potrebno sagledati kompletnu kliničku sliku, obaviti fizikalni pregled i upoznati se sa drugim elementima dijagnostike, naročito kada su u pitanju složeni poremećaji, odnosno istovremeno prisustvo više primarnih poremećaja. Postoji više načina i mehanizama pomoću kojih organizam pokušava da kompenzuje acidobazne poremećaje, ali je mogućnost kompenzacije limitirana različitim činiocima, pa je neophodno imati znanja o tome koliki se stepen kompenzacije očekuje, primeniti simptomatsku terapiju, ali (što je najvažnije), delovati etiološki i lečiti uzrok koji je doveo do primarnog poremećaja/bolesti. Tešku acidozu ($\text{pH} < 7,35$) i tešku alkalozu ($\text{pH} > 7,45$) je gotovo nemoguće izlečiti, pa je zato od suštinskog značaja rana dijagnostika ovih poremećaja i blagovremeno otpočinjanje lečenja. Pored mnogo sličnosti između acidobaznih poremećaja kod dece i odraslih osoba, postoje i brojne specifičnosti vezane za pedijatrijske pacijente, kako u pogledu uzroka nastanka acidobaznih poremećaja, tako i po pitanju njihove dijagnostike i lečenja².

Parametri za procenu acidobaznog stanja

Procena acidobaznog stanja se vrši na osnovu vrednosti nekoliko parametara: pH (koncentracija vodonikovih jona), pCO_2 (parcijalni pritisak ugljen-dioksida), HCO_3^- (bikarbonati), BE/BD (bazni ekscres/bazni deficit) (*Base Excess/Base Deficit*, BE/BD) i BB (puferske baze), (*Buffering Bases*, BB). Vrednosti ovih parametara ne razlikuju se u dečjem, adolescentnom i adultnom uzrastu.

Koncentracija vodonikovih jona je uvek prvi korak u sagledavanju i proceni poremećaja acidobazne ravnoteže. To je opšti parametar koji ukazuje na to da li je neka telesna tečnost u ravnoteži, u acidozi ili alkalozii. Ovaj parametar ne ukazuje na prirodu poremećaja, već samo na to, da li poremećaj postoji. Koncentracija vodonikovih jona se izražava numerički preko pH vrednosti, koju je, još davne 1908. godine, Sorensen definisao kao negativan logaritam koncentracije vodonikovih jona ($\text{pH} = -\log \text{H}^+$)³. Izračunavanje (izražavanje) pH vrednosti se može vršiti i na drugi način, preko Henderson-Heslbahove jednačine, koja predstavlja odnos između metaboličke i respiratorne komponente, a uzima u obzir i konstantu disocijacije ugljene kiseline (pK) i koeficijent rastvorljivosti ugljen-dioksida (α)^{4,5}. Ta jednačina glasi: $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\alpha \text{pCO}_2}$. Visoke pH vrednosti odgovaraju niskim koncentracijama vodonikovih jona (alkalozia), dok niske vrednosti pH odgovaraju visokim koncentracijama slobodnih vodonikovih jona, tj. visokoj kiselosti te sredine (acidoza).

Tabela 1. Očekivani kompenzatorni odgovor poremećaja acidobazne ravnoteže

Poremećaj	Parametar (primarno)*	Adekvatan kompenzatorni odgovor (okvirno)	Matematički model za izračunavanje očekivane kompenzacije
Respiratorna acidoza	$\uparrow pCO_2$	na svakih 10 mmHg $\uparrow pCO_2$ dolazi do $\uparrow HCO_3$ za 1 mmol/L	Ac.: $\uparrow HCO_3$ za $0,1 \times (I \text{ } pCO_2 - 40)$ $\rightarrow pH$ se $\downarrow$ za $0,008 \times (I \text{ } pCO_2 - 40)$ Chr.: $\uparrow HCO_3$ za $0,4 \times (I \text{ } pCO_2 - 40)$
Respiratorna alkalozia	$\downarrow pCO_2$	na svakih 1,3 kPa $\downarrow pCO_2$ dolazi do $\downarrow HCO_3$ za 2 mmol/L	Ac. HCO_3 se $\downarrow$ za $0,2 \times (40 - I \text{ } pCO_2)$ $\rightarrow pH$ se $\uparrow$ za $0,008 \times (40 - I \text{ } pCO_2)$ Chr. HCO_3 se $\downarrow$ za $0,4 \times (40 - I \text{ } pCO_2)$
Metabolička acidoza	$\downarrow HCO_3$	na svakih 1 mmol/L $\downarrow HCO_3$ dolazi do $\downarrow pCO_2$ za 1,2-1,3 kPa	pCO_2 se $\downarrow$ za $1-1,5 \times (24 - I \text{ } HCO_3)$
Metabolička alkalozia	$\uparrow HCO_3$	za svaki 1 mmol/L $\uparrow HCO_3$ dolazi do $\uparrow pCO_2$ 6-8 mmHg (1 kPa)	pCO_2 se $\uparrow$ za $0,25-1 \times (I \text{ } HCO_3 - 24)$

Legenda: $\uparrow$ - povećanje; $\downarrow$ - smanjenje; Ac. (Acute) - akutna; Chr. (Chronic) - hronična; I - izmerena (odnosno aktuelna) vrednost.

Napomena: *parametar koji je primarno pomećen (tj. povišena ili snižena vrednost).

Parcijalni pritisak ugljen-dioksida (pCO_2) je parametar respiratorne komponente acidobaznog stanja⁶. On je direktan pokazatelj dovoljnosti alveolarne ventilacije, a indirektan pokazatelj koncentracije ugljene kiseline u telesnim tečnostima. Značajnije povećanje vrednosti pCO_2 (hiperkapnija) označava respiratornu acidozu, a smanjenje (hipokapnija) - respiratornu alkalozu. Normalna vrednost u arterijskoj krvi je 5,33 kPa (40 mmHg), sa varijacijama od 4,7 do 6 kPa (35-45 mmHg), dok je u venskoj krvi ta vrednost za 6-8 mmHg viša⁶.

Bikarbonati (HCO_3) su najvažniji parametar metaboličke komponente jer se rutinski i lako određuju, a predstavljaju najveći deo svih baza krvi. Značajnije povećanje vrednosti bikarbonata govori o metaboličkoj alkalozii, a smanjenje o metaboličkoj acidozi⁷. U standardnim uslovima, normalna koncentracija bikarbonata u arterijskoj krvi je 24 ± 2 mmol/L, a u venskoj za 1-3 mmol/L manje.

Bazni eksces (BE) i bazni deficit (BD) predstavljaju odstupanja od normalnih vrednosti bikarbonata. Normalne vrednosti BE/BD su $\pm 2,3$ do $\pm 3,2$ mmol/L. Praktični značaj određivanja BD je u tome što se na osnovu njega izračunavaju doze bikarbonata koje treba primeniti za korekciju metaboličke acidoze^{1,7}.

Puferske baze predstavljaju zbir koncentracija svih konjugovanih baza (bikarbonati, proteini plazme i hemoglobin) u jednom litru krvi, u zavisnosti od koncentracije hemoglobina. Normalna vrednost kod odraslih osoba je 375 mEq/L^{1,7}.

Fiziološka regulacija acidobazne ravnoteže

U slučaju da dođe do poremećaja acidobazne ravnoteže, organizam pokušava da ih kompenzuje različitim mehanizmima. Regulacija acidobaznog stanja odvija se pomoću respiratornog centra, hemoreceptora i pufera, pri čemu puferi mogu biti fizičko-hemijski (puferi krvi i telesnih tečnosti) i fiziološki (pluća i bubrezi). Kompenzatorni mehanizmi su korisni, naročito u inicijalnoj fazi (kada poremećaj nastaje), ali su nedovoljni za otklanjanje poremećaja, pa je neophodno delovati etiološki, tj. lečiti uzrok koji je doveo do poremećaja⁸.

Osnovni pokazatelj da kompenzacija postoji (i da je adekvatna) je da su vrednosti HCO_3 i pCO_2 pomećene u istom pravcu (tj. da odstupaju od normalnih vrednosti u istom pravcu: ili su obe vrednosti smanjene ili su obe vrednosti povišene). Da li je promena vrednosti ovih parametara primarna ili kompenzatorna, zavisi od toga koliko iznosi to odstupanje. Veoma je važno kolike su (numerički) očekivane vrednosti kompenzatornih promena odgovarajućih parametara (tabela 1). Jer, ukoliko su ta odstupanja u granicama očekivanog kompenzatornog odgovora, onda je u pitanju jednostavan (prost) primarni poremećaj koji je adekvatno kompenzovan. Međutim, ako kompenzatorni odgovor nije u skladu sa očekivanjima, nego je veći, manji ili izostaje, onda su u pitanju mešoviti (složeni) poremećaji, odnosno istovremeno je prisutno više primarnih poremećaja^{1,8}.

Kada su u pitanju pedijatrijski pacijenti, posebno pogodnom se pokazala Vinterova formula koja pokazuje stepen kompenzacije, odnosno očekivanog sniženja pCO_2 kod pacijenata sa metaboličkom acidozom. Ona glasi: $pCO_2 = (1,5 \times HCO_3) + 8 \pm 2$ mmHg. Prikadna je kada je u pitanju maksimalna respiratorna kompenzacija metaboličke acidoze⁹. Naime, respiratorna kompenzacija metaboličkih poremećaja ima svoja ograničenja. Maksimum hiperventilacije koji je moguć (radi kompenzacije metaboličke acidoze) iznosi do $pCO_2 = 10-15$ mmHg.

Osnovne karakteristike poremećaja acidobazne ravnoteže

Acidobazni disbalans se ispoljava kroz četiri osnovna (primarna) poremećaja: respiratorna acidoza, respiratorna alkalozia, metabolička acidoza i metabolička alkalozia. Takođe, postoje i mešoviti (složeni) poremećaji, koji podrazumevaju istovremeno prisustvo više primarnih poremećaja, najčešće dva. Moguće su skoro sve kombinacije primarnih poremećaja osim respiratorne acidoze i respiratorne alkalozie i metaboličke acidoze i metaboličke alkalozie⁸.

Acidoza se definiše kao poremećaj koji dodaje kiselinu ili oduzima bazu telesnim tečnostima. Suprotno tome, alkalozia je poremećaj koji oduzima kiselinu ili dodaje bazu telesnim tečnostima. Acidemija i alkalemija su stanja u kojima

je pH plazme merljivo pomaknut. Metabolički poremećaji acidobazne ravnoteže ukazuju na primarne otklone u koncentraciji bikarbonata, a respiratorni poremećaji na primarne otklone u koncentraciji ugljen-dioksida (CO_2), odnosno ugljene kiseline (H_2CO_3)¹.

Respiratorna acidoza

Respiratorna acidoza je patološki proces u kome je primarno smanjena alveolarna ventilacija u odnosu na metaboličku produkciju ugljen-dioksida, pa nastaje hiperkapnija, tj. pozitivan bilans ugljen-dioksida. Odlikuje se povećanjem parcijalnog pritiska ugljen-dioksida ($\text{pCO}_2 > 6 \text{ kPa}$), povećanjem koncentracije slobodnih vodonikovih jona, tj. smanjenjem pH-vrednosti ($\text{pH} < 7,35$) i kompenzatornim povećanjem bikarbonata¹⁰.

Uzroci nastanka respiratorne acidoze su brojna oboljenja, povrede i stanja koja dovode do hipoventilacije, a mogu biti na nivou respiratornog centra ili grudnog koša. Do depresije respiratornog centra mogu dovesti povrede i tumori mozga, encefalitis i druge bolesti endokranijuma, kao i lekovi i toksini sa depresivnim dejstvom. Povrede i oboljenja bilo kog segmenta grudnog koša (koštane strukture, respiratorni mišići, disajni putevi, plućni parenhim, pleuralni prostor) mogu rezultirati hiperkapnijom. U dečjem uzrastu, najčešći uzroci respiratorne acidoze su: hipoventilacija (depresija CNS-a lekovima ili insultom, neuromišićne bolesti), intrinzičke plućne bolesti (teška pneumonija, plućni edem, plućna hemoragija) i opstrukcija disajnog puta (gornjeg - krup, aspiracija stranog tela ili donjeg - bronhijalna astma, bronhiolitis)¹⁰.

Klinička slika je nespecifična i zavisi od vrste i toka poremećaja koji je doveo do respiratorne acidoze. Akutna hiperkapnija manifestuje se osećajem uznemirenosti, teskobe, straha, smanjenjem mentalne aktivnosti, glavoboljom. Dominantan simptom je osećaj nedostatka vazduha u vidu gušenja. U težim slučajevima mogući su i poremećaji svesti (od uznemirenosti, agitiranosti do somnolencije, sopora i kome). Hronična hiperkapnija, uglavnom povezana sa hroničnim plućnim ili neuromišićnim bolestima izaziva apatiju, pospanost, smanjenje koncentracije i pamćenja, glavobolje, tahikardiju i vazomotorne poremećaje⁸.

Lečenje respiratorne acidoze je, pre svega, etiološko i ima za cilj normalizaciju plućne ventilacije. Pored toga, primenjuje se i oksigenoterapija i drugi vidovi potporne ili simptomatske terapije. Oksigenoterapija može biti bazirana na spontanom udisanju kiseonika preko maske ili nazalnog katetera, ili na primeni različitih režima neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije pluća, u zavisnosti od stepena i težine respiratorne insuficijencije⁷.

Respiratorna alkaloz

Respiratorna alkaloz primarno predstavlja povećanje alveolarne ventilacije u odnosu na metaboličku produkciju ugljen-dioksida. U hemijskom smislu nastaju: hipokapnija ($\text{pCO}_2 < 4,7 \text{ kPa}$), smanjenje koncentracije vodonikovih jona (povećanje $\text{pH} > 7,45$) i kompenzatorno smanjenje bikarbonata¹¹.

Uzroci nastanka respiratorne alkaloze su direktna ili refleksna stimulacija respiratornog centra, koja dovodi do hiperventilacije i ubrzane i povećane eliminacije CO_2 . Direktna stimulacija respiratornog centra javlja se u sledećim okolnostima: uzbuđenje, strah, jaki bolovi, početna faza intoksikacije salicilatima, Gram-negativna sepsa, oštećenja CNS, neurotična i histerična stanja itd. Refleksna stimulacija respiratornog centra događa se preko perifernih hemoreceptora i preko intratorakalnih receptora (srčana insuficijencija, pneumonija, napadi bronhijalne astme, fibroza pluća, plućna embolija, strana tela u disajnim putevima itd.).

Kod dece, najčešći uzroci respiratorne alkaloze sadržani su u mnemotehničkom akronimu AMISH: *Ammonia* (povišen amonijak - kod hepatične encefalopatije); *Anxiety* (anksioznost); *Medications* (medikamenti, pre svega progesteron, salicilati); *Incrised intracranial pressure* (povišen intrakranijalni pritisak); *Sepsis* (sepsa); *Hypoxemia* (hipoksemija); *Hypertermia* (hipertermija)¹².

U patogenezi respiratorne alkaloze ključnu ulogu ima hipoksija bilo koje etiologije, koja dovodi do pada $\text{pO}_2 < 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg), što izaziva hiperventilaciju i respiratornu alkalozu. Akutna hipoksija viđa se kod plućnog edema, akutnog teškog napada bronhijalne astme, teške pneumonije, hipotenzije itd. Hronična hipoksija prati bolesti kao što su plućna fibroza, anemija, cijanotične mane srca, a može se javiti i prilikom boravka na velikoj nadmorskoj visini.

Klinička slika respiratorne alkaloze zavisi od poremećaja koji je do nje doveo, kao i od činjenice da li je nastala akutno ili postepeno. Akutna hipokapnija (nastaje kao rezultat hiperventilacije koja traje od nekoliko minuta do nekoliko časova) se klinički manifestuje vrtoglavicom, razdražljivošću, poremećajem vida, tahikardijom i aritmijom. Hronična hipokapnija, nastala produženim uticajem etioloških faktora, ispoljava se sličnom, ali diskretnijom simptomatologijom. Lečenje respiratorne alkaloze mora biti usmereno ka smanjenju hiperventilacije, odnosno ka etiološkom faktoru koji je do toga doveo.

Metabolička acidoza

Metabolička acidoza je patološko stanje u kome postoji višak jakih kiselina u nekoj telesnoj tečnosti i karakterišu ga smanjenje bikarbonata ($\text{HCO}_3 < 20 \text{ mmol/L}$), smanjenje pH vrednosti, odnosno povećanje koncentracije slobodnih vodonikovih jona ($\text{pH} < 7,35$) i kompenzatorno smanjenje¹ pCO_2 . Postoje tri vrste (kliničke forme) metaboličke acidoze:

ketoacidoza, laktatna (mlečno-kiselinska) acidoza i uremij-ska (urička) acidoza.

Najčešći uzrok nastanka metaboličke acidoze kod odraslih, kao i kod dece je povećana endogena produkcija kiseline i javlja se u sklopu cirkulatornih poremećaja - šoka, hipoksije, intoksikacije ili u sklopu nekih sistemskih bolesti. Smanjena ekskrecija kiseline je drugi po učestalosti uzrok kod odraslih, a treći kod dece i javlja se najčešće kod bubrežnih bolesti - renalne insuficijencije, renalne tubulske acidoze, ali može biti i nerenalne etiologije (kod hipoaldosteronizma i dr). Povećani gubitak baza je drugi po učestalosti uzrok kod dece, a treći kod odraslih i nastaje zbog dijareje, povraćanja, intestinalne fistule itd. Veoma retko, uzrok može biti ekscesivan egzogeni unos kiseline (natrijum hlorid, amonijum hlorid, aminokiseline), što se događa kod akcidentalne (deca) ili namerne (odrasli - suicid) ingestije jakih kiseline ili (veoma retko) jatrogeno (nedekvatna parenteralna ishrana, prekomerno administriranje NaCl).

Kod dece, kao uzroci metaboličke acidoze veoma su značajni urođeni poremećaji metabolizma jer se najčešće previde, posebno kod novorođenčadi. Takođe, kad je u pitanju egzogeni unos kiseline i toksičnih materija, najčešći uzrok metaboličke acidoze kod novorođenčadi u SAD je ingestija gvožđa, zato što majke tokom trudnoće suviše često (i mnogo) uzimaju preparate gvožđa. Trovanje toksičnim alkoholima je veoma retko kod dece (za razliku od odraslih) i uvek je akcidentalno, ali ako do toga dođe i minimalne doze (< 5 mL) su letalne za decu. Zato treba imati na umu da se alkoholi ne nalaze samo u alkoholnim pićima, već i u različitim preparatima koji se svakodnevno koriste (propilen glikol se nalazi u kozmetičkim sredstvima, metanol u antifrizu itd). Takođe, u dečjem uzrastu se može javiti i tzv. „benzodiazepinska acidoza“ (koja je kod odraslih izuzetno retka), ako deca primaju velike doze intravenski ili u kontinuiranoj infuziji (npr. u Jedinicama intenzivnog lečenja)¹³.

Ketoacidoza je najčešća forma metaboličke acidoze i kod odraslih i kod dece. Postoje tri tipa ketoacidoze: dijabetesna (koja je najčešća u svim uzrastima), alkoholična/alkoholičarska (ne javlja se kod dece, a kod odraslih je druga po učestalosti) i starvacijska (usled gladovanja). Dok se kod odraslih starvacijska acidoza retko javlja i ima blagu formu, kod dece je znatno češća nego kod odraslih, može se veoma brzo razviti i biti teška, a javlja se u uslovima kada deca odbijaju hranu i gladuju, najčešće kod infekcija donjih disajnih puteva i gastroenteritisa, a ređe kod epilepsije, dijete i sl. Zajedničko za sve tri vrste ketoacidoze je: snižene vrednosti bikarbonata, a povišene vrednosti ketonskih tela u krvi i urinu. Simptomi i znaci, naročito dijabetesne ketoacidoze (*Diabetic ketoacidosis*, DKA), nisu karakteristični, a neki od njih, kao na primer mučnina, povraćanje, bolna osetljivost u predelu abdomena, podsećaju na kliničke manifestacije akutnog apendicitisa, pa mogu dovesti do fatalnih dijagnostičkih zabluda, naročito u dečjem uzrastu. Takođe, kod sve tri vrste metaboličke acidoze prisutna su dehidratacija i hipokalemija, što je od velikog značaja pri donošenju odluka

o lečenju. Kod DKA, iako su prisutne visoke vrednosti glikemije, prvi korak u terapiji je rehidratacija, a onda primena insulina i nadoknada kalijuma¹⁵.

Laktatna acidoza se definiše kao stanje acidoze gde je koncentracija laktata u krvi značajno veća od normalne. Normalana vrednost laktata u krvi je < 2 mmol/L (1 mmol/L). Blaga laktatna acidoza se javlja pri vrednostima 2-4 mmol/L, a vrednosti > 4-5 mEq/L ukazuju na veoma tešku acidozu i lošu prognozu (naročito ako to stanje traje duže od 24 h). Laktatna acidoza se obično poistovećuje sa lošom perfuzijom i stanjem šoka (što je i najčešći slučaj), ali nije uvek tako. Po klasifikaciji Koena i Vudsa, 1976. godine postoje dva tipa laktatne acidoze: sa cirkulatornim poremećajima (tip A) i bez cirkulatornih poremećaja (tip B), što se može videti kod nekih malignih tumora (npr. limfoma), kod dekompenzovanog dijabetes melitusa, kod teške hepatopatije i dr^{14, 15}.

Uremijska acidoza nastaje zbog smanjene reapsorpcije i smanjene ekskrecije NH_4^+ , pa je prisutna acidifikacija urina¹⁶. Retencija organskih i neorganskih anjona (najviše sulfata i fosfata) dovodi do značajnog povišenja anjonskog manjka¹⁸⁻²². Najizraženiji elektrolitni poremećaji su značajno sniženje bikarbonata (HCO_3^- = 10-12 mmol/L) i hiperkalemija (K^+ je najpovišeniji u terminalnoj hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji). Prisutno je i hronično sniženje Ca^{++} što dovodi do sekundarnog hiperparatiroidizma. Vrednosti jona fosfora, magnezijuma i sulfata su povišene.

Primena bikarbonata u lečenju metaboličke acidoze se, na prvi pogled, čini obaveznim i najlogičnijim postupkom¹⁷. Međutim, nadoknada bikarbonata mora biti veoma oprezna, utemeljena na strogim indikacijama, jer njihova primena nosi rizike za pojavu komplikacija. Tim pre, što se oni administruju u obliku natrijum-bikarbonata (NaHCO_3), pa se time unosi i velika količina natrijuma u organizam, što udvostručuje rizike¹⁸. Najčešći i najznačajniji rizici primene bikarbonata su sledeći:

- tetanija (zbog prebrze alkalizacija plazme i posledične hipokalcemije);
- srčane aritmije (naročito ako se daje u bolusima preko centralnog venskog katetera, CVK) koje mogu biti fatalne ukoliko se daju koncentrovani rastvori;
- hipertenzija i edemi (plućni edem) uzrokovani su viškom natrijuma koji za sebe vezuje vodu (a ne samim bikarbonatima);
- elektrolitni disbalans (hipokalemija, hipokalcemija).

Zbog navedenih rizika od pojave komplikacija, preporuča se da se bikarbonati primenjuju samo kod teške metaboličke acidoze¹⁹. Indikacije za njihovu primenu su: pH < 7,20 (po nekim autorima < 7,1), hiperkalemija (K^+ > 5,5 mmol/L), kiseli urin, vrednost laktata > 2 mmol/L, vrednost bikarbonata < 15 mmol/L. Takođe, važi pravilo da se bikarbonati nikada ne nadoknađuju do postizanja normalnih vrednosti, već do vrednosti 18-20 mmol/L. Doziranje bikarbonata za

parenteralnu primenu može se vršiti po formulama (Astrup, Levitski) ili empirijski. Najbolje i najpreciznije je na osnovu gasnih analiza, tj. izmerenog baznog deficita i uzimajući u obzir telesnu težinu (TT) pacijenta, po Astrupovoj formuli, koja glasi: $0,3 \times \text{BD} \times \text{TT}^{20}$. Ova formula se primenjuje i u dečjem uzrastu, s tim što koeficijent (kojim se množi telesna težina i BD) kod novorođenčadi iznosi 0,4, a kod prematura 0,5²¹.

Metabolička alkalozia

Metabolička alkalozia je patološko stanje u kome primarno postoji višak baza ili nedostatak kiselina, pa nastaje pozitivan bilans bikarbonata. Laboratorijske karakteristike ovog poremećaja su: smanjena koncentracija vodonikovih jona (povećana pH vrednost), povećana vrednost bikarbonata i kompenzatorno povećanje parcijalnog pritiska ugljen-dioksida²².

Uzroci nastanka ovog poremećaja su: ekscresivan gubitak hlorida, vodonika i kalijuma (prolongirano povraćanje ili gastrička sukcija, dijareja, diuretska terapija, ciroza jetre), endokrini poremećaji (hipoparatiroidizam, hiperfunkcija kore nadbubrežne žlezde - hiperaldosteronizam, hiperkortizam) ili ekscresivan unos baza (NaHCO_3 , antacidi), kod nenamerne ingestije (deca) ili jatrogeno (npr. lečenje metaboličke acidoze prekomernim dozama bikarbonata).

Klinička slika zavisi od ekstenzivnosti patološkog procesa koji je doveo do alkalozie. Kompenzovana i subkompenzovana metabolička alkalozia mogu biti asimptomatske ili sa oskudnom simptomatologijom u smislu opšte slabosti, zamaranja, oslabljenog mišićnog tonusa, osećaja mučnine. Kod izražene alkalozie dolazi do poremećaja orijentacije, mučnine, povraćanja, mišićnog tremora, usporenog disanja, pojave ekstrasistola, a može doći i do hipotenzije.

Lečenje ovog poremećaja mora biti usmereno ka otklanjanju uzroka koji je do njega doveo: sprečavanje povraćanja, prekid davanja diuretika, smanjenje sekrecije aldosterona i glukokortikoida (ili hirurško odstranjenje tumora kore nadbubrežne žlezde koji su hormonski aktivni), i sl. Simptomatsko lečenje ima za cilj normalizaciju cirkulacije i mikrocirkulacije i korekciju volumena cirkulišuće krvi. U težim slučajevima primenjuju se kiseli rastvori, ali veoma obazrivo - razblaženi, isključivo preko centralnog venskog katetera i isključivo u sporij intravenskoj infuziji, zbog mogućih komplikacija (venska tromboza)²³.

Mešoviti poremećaji

Mešoviti poremećaji podrazumevaju istovremeno prisustvo više primarnih poremećaja. Najčešće su prisutna dva primarna poremećaja, a ponekada može biti prisutan i treći. Mešoviti poremećaji su veoma složeni i kompleksni sa staništa dijagnostike i lečenja^{22, 23}.

Respiratorna acidoza i metabolička acidoza je najčešći mešoviti poremećaj acidobazne ravnoteže. Javlja se kod hroničnih opstruktivnih bolesti pluća, plućnog edema, hipokaliemične miopatije i posle srčanog zastoja.

Respiratorna alkalozia i metabolička alkalozia je najređi, ali prognostički najteži poremećaj jer je kod njega najveći mortalitet. Može se javiti u trudnoći (hiperventilacija i povraćanje), a najčešće kod bolesnika na kontrolisanoj arteficialnoj ventilaciji koji primaju masivne transfuzije krvi.

Respiratorna acidoza i metabolička alkalozia može se videti kod bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bolestima pluća sa pridruženom hipertenzijom koja je tretirana diureticima. Ovaj poremećaj može se prepoznati po visokim vrednostima pCO_2 uz istovremeno (vrlo) visoke vrednosti bikarbonata. Istovremeno prisustvo ova dva primarna poremećaja nije lako dijagnostikovati, jer svaki od njih teži da pomeri pH vrednost u suprotnom pravcu, pa kao krajnji rezultat, može biti potpuno normalna pH vrednost, iako su istovremeno prisutna dva veoma teška poremećaja¹.

Respiratorna alkalozia i metabolička acidoza javlja se u oboljenjima i stanjima kada je hiperprodukcija laktične kiseline udružena sa ekscresivnom hiperventilacijom (teška oštećenja jetre, trovanje salicilatima). Kao i u prethodnom primeru, istovremeno prisustvo i acidoze (metaboličke) i alkalozie (respiratorne) može rezultirati normalnom ili neznatno promenjenom pH vrednošću^{22, 23}.

Elektroliti u acidobaznim poremećajima

Elektroliti imaju vrlo važnu ulogu u metaboličkim procesima i u održavanju acidobazne ravnoteže²⁴. Njihov značaj je u očuvanju osmotskog pritiska, u distribuciji vode u različitim telesnim odeljcima, održavanju optimalne pH vrednosti, a imaju ulogu i u ekscitabilnosti srčanog i skeletnih mišića (pre svega kalcijum), u kataliziranju enzimskih procesa (kao kofaktori mnogih enzimskih sistema) i dr. Jonska razmena elektrolita između intra- i ekstracelularnog prostora je takođe od velikog značaja za povećanje puferske rezerve krvi (posebno kalijum i hlor).

Narušavanje elektrolitne ravnoteže, povezano je i sa acidobaznim poremećajima, pre svega metaboličkim^{23, 24}. U metaboličkoj acidozi je prisutna predominacija katjona, a u metaboličkoj alkalozii predominacija anjona. Pri tome, nema striktnog pravila koji su elektroliti i u kom pravcu pomereni. Jedino su vrednosti jona bikarbonata uvek snižene u metaboličkoj acidozi, a uvek povišene u metaboličkoj alkalozii, dok za ostale jone ne važi striktno pravilo. Natrijum je obično pomećen u istom pravcu kao i bikarbonati (ali su odstupanja od normalnih vrednosti manja nego za bikarbonate), dok je kalijum uvek snižen u metaboličkoj alkalozii, a u metaboličkoj acidozi je najčešće povišen, ali može biti i normalan ili snižen. Hlor je uvek povišen u metaboličkoj alkalozii, a u metaboličkoj acidozi je obično snižen, ali može

biti i povišen (hiperhloremijske metaboličke acidoze). Na značaj disbalansa elektrolita u acidobaznim poremećajima posebno ukazuje Stjuartov koncept tumačenja acidobazne ravnoteže^{25, 26}.

Lečenje elektrolitnih poremećaja bazira se na nadoknadi elektrolita koji su u manjku, ali oprezno, obično u sporim intravenskim infuzijama. Međutim, ako su elektroliti u suficitu, te poremećaje je načelno teže lečiti, tj. teže ih je eliminisati iz organizma nego nadoknaditi. Osnovno pravilo u lečenju elektrolitnih disbalansa je da se i nadoknada i eliminacija moraju vršiti veoma sporo (najčešće infuzionim rastvorima), načelno za oko 0,5 mmol/h, bez obzira na to o kom elektrolitu i o kom poremećaju je reč.

Anjonski gep (*Anion gap*, AG) ili anjonski manjak je razlika između zbira aktuelno izmerenih glavnih katjona i zbira glavnih anjona u plazmi: $AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 12 \pm 2$. Postojanje AG ukazuje na prisustvo metaboličkih poremećaja acidobazne ravnoteže^{13, 22}.

Anjonski gep je, tipično, povišen u metaboličkoj acidozi zbog prisustva viška kiselina i kiselih produkata metabolizma. Radi lakšeg pamćenja, kreiran je mnemotehnički model - akronim MUDPILES, kojim su obuhvaćene metaboličke acidoze (ili njihovi uzroci) sa povišenim AG: *Methanol*; *Uraemia* (*renal failure*); *Diabetic, alcoholic or starvation ketoacidosis*; *Paracetamol, Propylene glycol, Paregoric*; *Inborn errors of metabolism, Iron, Ibuprofen, Isoniasid*; *Lactic acid*; *Ethylene glycol*; *Salicylates* (aspirin)¹³.

Postoje, mada su one ređe, i metaboličke acidoze sa umereno povišenim (alkoholična ketoacidoza) ili normalnim anjonskim gepom. Akronim koji pomaže u prepoznavanju vrsta (ili uzroka) takvih metaboličkih acidoza je DR. C: *Diarrhoea* (dijareja); *Renal tubular acidosis type I, II, IV (hypoaldosteronism) or medication induced* (renalna tubulska acidoza); *Chloride excess* (hloridni ekscis, odnosno hiperhloremijske metaboličke acidoze, do kojih dolazi zbog prekomernih doza fiziološkog rastvora prilikom reanimacije tečnostima, kod hiperalimentacije ili povećane gastrointestinalne reapsorpcije hlora zbog fistule).

Urinarni anjonski gep (*Urinary anion gap*, UAG) je takođe korisno izračunati u nekim situacijama, posebno kod dece. UAG se izračunava tako što se od zbira vrednosti natrijuma i kalijuma u urinu, oduzima vrednost urinarnog hlora: $UAG = U_{Na^+} + U_{K^+} - U_{Cl^-}$. UAG može biti pozitivan ili negativan zbog prisustva jona koji su nemerljivi u serumu i ekscisivne eliminacije protona (katjona), posebno amonijuma. Pozitivan UAG je prisutan kod renalne tubulske acidoze, kada postoji nemogućnost acidifikacije urina uprkos sistemskoj acidozi, tj. nemogućnost sekrecije amonijuma²⁷.

Po pitanju elektrolitnog balansa/disbalansa važe slična pravila u adultnoj i pedijatrijskoj populaciji, s tim što posebno oprezno treba tumačiti UAG (i AG) kod novorođenčadi u prvim nedeljama života zbog dinamičkih promena u tom uzrastu. AG i UAG mogu biti nerealani zbog nezrelosti

renalnog tubularnog sistema. Kod novorođenčadi niske vrednosti bikarbonata mogu biti normalne (HCO_3^- od 16 mmol/L).

Značaj gasnih analiza u dijagnostici i lečenju acidobaznih poremećaja

Gasne analize iz arterijske krvi su najvažniji dijagnostički kriterijum acidobaznih poremećaja. One su, same po sebi, dovoljne za dijagnozu jednostavnih (prostih) acidobaznih poremećaja. Međutim, kada su u pitanju mešoviti poremećaji, onda su gasne analize i dalje važan, ali nedovoljan, *per se*, element dijagnoze. Za dijagnozu složenih poremećaja neophodna je dodatna evaluacija, koja uključuje: anamnezu (heteroanamnezu), kliničku sliku, fizikalni pregled, biohemijske analize, analizu urina i druge dijagnostičke metode. Prilikom uzimanja uzorka krvi za gasne analize, veoma je važno da se to čini uvek iz iste vrste krvi (arterijska, venska, kapilarna), jer se arterijska, venska i kapilarna krv razlikuju u pogledu sadržaja svih parametara acidobaznog stanja^{1, 22}.

Arterijska krv je najpogodnija za uzimanje uzoraka krvi za gasne analize jer se, pored standardnih parametara acidobaznog stanja, mogu pratiti i parametri oksigenacije, što je važno za procenu oksigeniranosti u plućima i izračunavanje alveolo-arterijske kiseoničke razlike. Punkcija arterije je invazivna, bolna (i skupa) procedura koja nosi sa sobom rizike od pojave komplikacija, kao što su: krvarenje, hematoma, infekcija, tromboza, embolizacija distalno od mesta punkcije, pa čak (mada veoma retko) i ishemija ruke koja zahteva amputaciju. Zato je potrebno da punkciju vrši stručno osposobljena osoba pravilnom tehnikom.

Venska krv se retko koristi u proceni acidobaznog stanja. Dobijene vrednosti parametara acidobaznog statusa iz venske krvi se bitno razlikuju od arterijskih jedino u pogledu parametara oksigenacije (pO_2 i SAT) i kod ovih parametara ne postoji određena korelacija između arterijske i venske krvi, dok kod parametara acidobazne ravnoteže (pH, pCO_2 i HCO_3^-) postoji dobra korelacija, s tim što je venska krv nešto kiseliya od arterijske, pa su malo niže vrednosti pH (za 0,3-0,5) i bikarbonata (za 1-3 mmol/L), a pCO_2 jer malo povišen u odnosu na arteriju (za 6 mmHg). Vrednosti laktata su iste u venskoj i arterijskoj krvi.

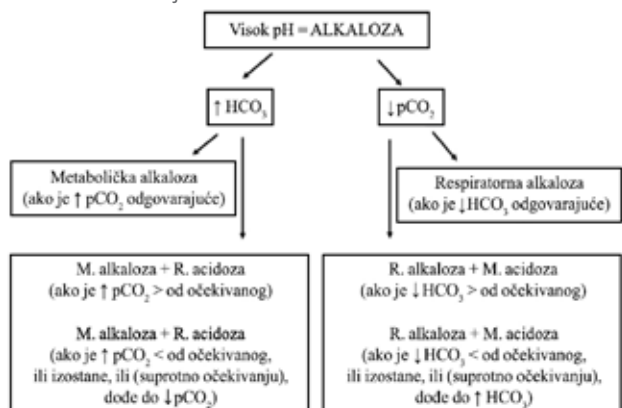
Kapilarne gasne analize uzimaju se pomoću specijalnih, heparinizovanih staklenih cevčica. Ova tehnika se najčešće primenjuje kod beba, a mesto uzimanja je ušna resica ili jagodica prsta. Kod hipotenzivnih bolesnika treba izbegavati kapilarnu krv ne samo za gasne, već i za sve druge laboratorijske analize (glikemija i dr).

Tumačenje gasnih analiza zahteva stručnost, tj. dobro poznavanje ove problematike, posebno kada su u pitanju složeni acidobazni poremećaji (Šeme 1 i 2)^{1, 28}. Prilikom analiziranja parametara acidobaznog stanja, potrebno je pridržavati se preporučenog redosleda koraka:

Šema 1. Tumačenje acidoze



Šema 2. Tumačenje alkalozije



1. Proveriti pH (odrediti da li je u pitanju acidoza ili alkaloz),
 2. Determinisati primarni poremećaj (metabolički ili respiratorni),
 3. Proceniti kompenzaciju (ona ukazuje na mogućnost mešovitih poremećaja),
 4. Definirati poremećaj i napraviti diferencijalnu dijagnozu.
- Prilikom interpretacije gasnih analiza, važno je pratiti trend parametara.

Zaključak

Poremećaji acidobazne ravnoteže su sekundarne manifestacije respiratornih i metaboličkih bolesti. Dijagnostika se bazira na gasnim analizama arterijske krvi i praćenju trenda promena parametara acidobaznog stanja - pH vrednosti, parcijalnog pritiska ugljen-dioksida i bikarbonata. Međutim, neophodna je i dodatna dijagnostika, naročito kada su u pitanju mešoviti poremećaji. Acidobazni poremećaji, a posebno metabolički, praćeni su i elektrolitnim disbalansom. Lečenje ovih poremećaja je kompleksno. Uz kauzalnu terapiju, koja zavisi od uzroka koji je do poremećaja doveo, veoma je važna i simptomatska terapija, usmerena, pre svega, ka poboljšanju perfuzije i oksigenacije.

Abstract

The balance between the production and elimination of acids and bases is essential for the homeostasis of the organism. Disturbances of this balance (metabolic and respiratory acidosis and alkalosis and mixed disorders) are secondary, arising from other diseases and injuries, so their treatment is primarily etiological. In the diagnosis of acid-base imbalance, gas analyses of arterial blood play a key role, which is also a guide in therapy, but the anamnesis, physical examination, and other diagnostic methods should not be neglected either. Although the basic elements of the diagnosis and treatment of acid-base disorders, as well as the etiology and pathogenesis are very similar in children and adults, there are still numerous specificities related to children's age, which are listed in this paper.

Keywords: acid-base balance, disorders, children

Literatura

1. Kalezić N, Unić Stojanović D, Simić D. Poremećaji acidobazne ravnoteže u perioperativnom periodu, u: Kalezić N. Perioperativna medicina 1. 2020; 24:555-83.
2. Carmody JB, Norwood VF. A clinical approach to paediatric acid-base disorders. *Postgrad Med J*. 2012 Mar;88(1037):143-51.
3. Sorensen SPL. Enzymstudien. Über die Messung und die bedeutung der wasser- stoffiunen Kaizentration bei ensymatischen Prozessen. *Biochemie* 1909; 21:131- 44.
4. Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am. J. Phys.* 1908; 21: 427-50.
5. Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasser- stoffzahl des Blutesaus der Freund- und Gebunenen. Kohlensaure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion des Wasserstoffzahl. *Biochemie*, 1917; 78:112-44.
6. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21st edition. New York :McGraw-Hill. 2022.
7. Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, et al. Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*. 2019 Aug 15;9(1):92.
8. Seifter JL, Chang HY. Disorders of Acid-Base Balance: New Perspectives. *Kidney Dis (Basel)*. 2017 Jan;2(4):170-86.
9. Ul Ain N, Haque A, Abbas Q, Khalid M. Frequency of metabolic acidosis in children admitted to pediatric intensive care unit of a tertiary care hospital, Karachi: prospective observational cohort study. *JPCC*. 2020;7(1):11-3.
10. Heuer A, Scanlan CL. Wilkins Clinical Assessment in Respiratory Care 7th Ed, Wilkins, 2023.
11. Barletta JF, Muir J, Brown J, Dzierba A. A Systematic Approach to Understanding Acid-Base Disorders in the Critically Ill. *Ann Pharmacother*. 2024 Jan;58(1):65-75.
12. Shen Y, Jiang J. Meta-Analysis for the Prediction of Mortality Rates in a Pediatric Intensive Care Unit Using Different Scores: PRISM-III/IV, PIM-3, and PELOD-2. *Front Pediatr*. 2021 Aug 24;9:712276.
13. Zaki SA, Shanbag P. Metabolic Acidosis in Children: A Literature Review, *European Medical Journal*, 2023; p-47-58.
14. Kalezić N, Stevanović V, Jovanović K, Karadžić-Kočica M, Lalić K. Perioepartivno lečenje bolesnika sa dijabetesom melitusom, u: Kalezić N. Perioperativna medicina 2, 2021; 21:493-526.
15. Stevanović V, Kalezić N, Vranić A, Mandraš A, Zdravković V. Specifičnosti perioepartivnog lečenja dece sa dijabetesom melitusom, u: Kalezić N. Perioperativna medicina 2, 2021; 23:543-62.
16. Palmer BF. Metabolic acidosis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: chap 12.
17. Ghauri SK, Javaeed A, Mustafa KJ, Podlasek A, Khan AS. Bicarbonate Therapy for Critically Ill Patients with Metabolic Acidosis: A Systematic Review. *Cureus*. 2019 Mar 22;11(3):e4297.
18. Sethi SK, Chakraborty R, Joshi H, Raina R. Renal Replacement Therapy in Pediatric Acute Kidney Injury. *Indian J Pediatr*. 2020 Aug;87(8):608-17.
19. Forni LG, Hodgson LE, Selby NM. The Janus faces of bicarbonate therapy in the ICU: not sure! *Intensive Care Med*. 2020 Mar;46(3):522-4.
20. Astrup P, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O, Engel K. The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet*. 1960 May 14;1(7133):1035-9.
21. Yorgin P, Mak R. Approach to the child with metabolic acidosis. 2020. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis>. Last accessed: 20 April 2022.
22. Hamm LL, DuBose TD. Disorders of acid-base balance. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020: chap 16.
23. Chia CYP, Poulouse V, How CH. Approach to acid-base disorders in primary care. *Singapore Med J*. 2024 Feb 1;65(2):106-10.
24. Kori PK, Bhuriya R, Gupta H, Lokhande A. To Analysed the correlation of acid-base disturbance along with electrolyte imbalance. *J Popl Ther Clin Pharmacol*. 2024 Apr. 5;31(4):173-80. Available online: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/5348>
25. Szrama J, Smuszkiewicz P, Trojanowska I. Acid-base disorders according to the Stewart approach in septic patients. *Crit Care*. 2014;18(Suppl 1):P429.
26. Acid Base Homeostasis: Stewart Approach at the Bedside, Springer. 2024
27. Uribarri J, Oh MS. The Urine Anion Gap: Common Misconceptions. *J Am Soc Nephrol*. 2021 May 3;32(5):1025-8.
28. Reddi AS. Acid-Base Disorders: Clinical Evaluation and Management, Springer. 2020.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 20. 06. 2024.

Prihvaćeno: 15. 07. 2024.

Onlajn: 01. 09. 2024.